

reduced frequency testing program or other in-process parameters would identify these types of failures in the future.

7.4 Examples

The following are examples of situations where reduced frequency testing might be justified. These are not the only situations where a sound technical basis can be demonstrated.

- An impurity, by-product or unreacted raw material could not be present in the product because the raw materials and chemical reactions used could not contain or generate it above the specified limits.
- The **Process Capability Index (C_p)** on the relevant parameter is high and based on a stable process. Statistical analysis of the reduced frequency data should show that the property remains stable and within specifications. A process is considered stable when the output of the process, regardless of the nature of the processing (batch or continuous), can be demonstrated, by appropriate means, to show a level of variability which consistently meets all aspects of the stated specification, (both pharmacopeia and customer specific) and is thus acceptable for its intended use. For continuous processing, it is also important to demonstrate that the material has been produced under conditions where the process has achieved a form of 'steady state', i.e. minimal operator intervention and the in-process parameters have been stabilized (see Appendix 1 for further definition of this concept and for determining levels of control).
- For a continuous process, the in-process analyses show that the property which is determined at reduced frequency is stable and within specification. Repeating the test on each lot would be redundant
- An analysis that is determined on every lot has been shown to strongly correlate with an analysis that is run at a reduced frequency. The correlation shows that if a lot is within specification on the first analysis, it will be within specification on the second analysis.

8. USE OF ELECTRONIC SIGNATURES

With the growing dependence on computers and the need to accommodate paperless record systems, an electronic alternative to handwritten records and signatures is required. Excipient suppliers have added computer information systems to enhance productivity.

The primary issue with transfer of Certificates of Analysis without a handwritten signature is the validation of data. There are several considerations that must be met before an electronic signature or name attachment to a COA is considered acceptable.

- Computer systems access must be limited to authorized individuals. Access is gained only after inputting a user name and a password. The system should require frequent changes of each individual password.
- A confirmation of the integrity and accuracy of the information stored in the system must be completed.
- The operation of the system must be checked routinely to insure the correct information is transferred from the database to the printed record.
- Data entered into a database from which information is extracted for a Certificate of Analysis must be accompanied by time- and date-stamped audit trails.

With these criteria met, the issuance of COAs with electronic signatures or the responsible person's name attached to the document, in lieu of a handwritten signature, is acceptable.

Note: Computer systems are currently regulated by 21 CFR 11. Users should monitor the FDA's approach to compliance in this area.

9. DISTRIBUTOR INFORMATION

9.1 General Guidance

The presentation of a COA issued by a distributor presents some challenges. Since COAs are important documents characterizing the excipients and the state of the quality, the source of that information becomes very important to the end user(s). Because distributors take on different roles in fulfilling the services for which they are contracted, it is necessary to assure that procedures and methods are appropriate for the functions performed.

Distributors function in a number of capacities for the movement of excipients and services. Some are simply pass through locations in which nothing is done to the excipient with the exception of storage and handling. Others serve as extensions of the manufacturer's process taking bulk quantities and re-packaging for the manufacturer. Still others purchase excipients and re-package it under a different label for sale and distribution. These scenarios need to be understood and properly documented with programs that will protect the integrity and safety of the excipients while moving through the distribution process.

9.2 Original Manufacturer and Manufacturing Site

The identity of the original manufacturer and the manufacturing site must be included on the Certificate of Analysis for excipients. This information is important for providing traceability for specific excipient lots, and in assuring the excipient users that they are consistently obtaining material from the same manufacturer and site.

Reporting the identity and location of the manufacturer does not represent an issue when the original manufacturer is also the direct supplier of the excipient to the pharmaceutical customers. However, it is recognized that this information may be considered proprietary by an excipient distributor. To adequately address this issue, excipient distributors must either list the specific information identifying the original manufacturer and location, or provide the information by reporting an appropriate code, which is assigned to unambiguously identify the original manufacturer and manufacturing site. To protect the secrecy of this information, the meaning of the code does not have to be revealed to intermediary distributors.

9.3 Certificate of Analysis Data

When a distributor is primarily used as a "pass through" of the excipient without any changes to the excipient and packaging, the COA that accompanies the excipient from the manufacturer can be passed on in the original form. If the data is extracted, translated or rewritten on other letterhead, a system must be in place to check the rewritten information, and justification should be demonstrated upon request. Alternatively, the source of the data should be indicated on the document.

For a distributor that takes bulk quantities of excipient from a manufacturer, introduces it into a process (e.g. conveyance and storage system), analysis of the packaged excipient should be performed to demonstrate the same quality as the lot (batch) introduced. Appropriate analytical data should be included on the COA to verify the quality. The distributor must use equivalent methodology and equipment for the analytical evaluation. Some data may be used from the original manufacturers' Certificate of Analysis with appropriate justification.

In all scenarios, it is expected that the distributor will have the appropriate level of good manufacturing practice in place.

10. REFERENCES

International Pharmaceutical Excipients Council *Good Manufacturing Practices Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients*

International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas *Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients*

21 CFR Part 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals

WHO International Drug GMPs, Interpharm Press, Inc., June 1993.

Volume 2: How to Perform Continuous Sampling (CSP) and Volume 4: How to Perform Skip-Lot and Chain Sampling by Kenneth Stephens, ASQ, 1979 and 1982.

United States Pharmacopeia/ National Formulary (USP/NF)

European Pharmacopoeia (Ph.Eur.)

Japanese Pharmacopoeia/Japanese Pharmaceutical Excipients (JP/JPE)

Glossary and Tables for Statistical Quality Control, 3rd Edition, ASQC Statistics Division, ASQC Quality Press, Milwaukee, WI

ANSI/ASQC A1-1978, Definitions, Symbols, Formulas and Tables for Control Charts, ASQC, (1978), Milwaukee, WI

Quality Assurance for the Chemical and Process Industries: A Manual of Good Practices, Chemical Interest Committee, Chemical and Process Industries Division, American Society for Quality Control, (1987), ASQC Quality Press, Milwaukee, WI

21 CFR Part 11 Electronic Records; Electronic Signatures; Final Rule

11. GLOSSARY

Acceptance Criteria: The specifications and acceptance/rejection limits, such as acceptable quality level and unacceptable quality level, with an associated sampling plan that are necessary for making a decision to accept or reject a lot or batch of raw material, intermediate, packaging material, or excipient.

Batch: A defined quantity of excipient processed so that it could be expected to be homogeneous. In a continuous process, a batch corresponds to a defined portion of the production, based on time or quantity (e.g. vessel's volume, one day's production, etc.).

Batch Number: A unique and distinctive combination of numbers and/or letters from which the complete history of the manufacture, processing, packaging, coding and distribution of a batch can be determined.

Batch Process: A manufacturing process that produces the excipient from a discrete supply of the raw materials that are present before the completion of the reaction.

Bulk Pharmaceutical Excipient (BPE): See “Excipient”.

Certificate of Analysis (COA): A document relating specifically to the results of testing a representative sample drawn from the batch of material to be delivered.

Chemical Property: A quality parameter that is measured by chemical or physiochemical test methods.

Continuous Process: A manufacturing process that continually produces the excipient from a continuous supply of raw material.

Contract Facility: An internal or external facility that provides services to the manufacturer and/or distributor of an excipient. These can include, but are not limited to: manufacturing facilities, laboratories, repackaging facilities (including labeling), warehouses, etc.

Date of Manufacture: A date indicating the completion of the final manufacturing process (as defined by the supplier for the particular excipient and process).

Date Retested: The date when retesting is performed by an excipient supplier to extend the length of time that the material may be used.

Distributor: A party other than the manufacturer who sells the excipient.

Excipient: Any substance other than the active pharmaceutical ingredient or drug product which has been appropriately evaluated for safety and is included in a drug delivery system to either aid the processing of the drug delivery system during manufacture, protect, support or enhance stability, bioavailability, or patient acceptability, assist in product identification, or enhance any other attribute of the overall safety and effectiveness of the drug delivery system during storage or use.

Expiration Date: The date after which the supplier recommends that the material should not be used.

Impurity: Any component of an excipient that is not the intended chemical entity but is present as a consequence of either the raw materials used or the manufacturing process.

Lot: See “Batch”.

Lot Number: See "Batch Number".

Manufacturer: A party who performs the final processing step.

Packaging: The container and its components that hold the excipient for storage and transport to the customer.

Periodic Testing Program: See "Skip-Lot Testing".

Physical Property: A quality parameter that can be measured solely with mechanical equipment.

Process: The set of operating instructions describing how the excipient is to be synthesized, isolated, purified, etc.

Process Capability Index (Cp): A statistical measurement that can be used to assess whether or not the process is adequate to meet specifications. A "State of Statistical Control" can be said to exist if the random variation in test results for a process parameter is such that the calculated process capability is greater than 1.33 (see Appendix 1 for further definition).

Process Step: An instruction to the excipient manufacturing personnel directing that an operation be done.

Recommended Re-Evaluation Date: Date suggested by the supplier when the material should be re-evaluated to insure continued compliance with specifications. Differs from the Expiration Date in that the excipient may be re-evaluated to extend the length of time the material may be used, if supported by the results of the evaluation and appropriate stability data.

Reduced Frequency Testing Program: See "Skip-Lot Testing".

Re-packaging: Transfer of an excipient from one container to another.

Reprocessing: Introducing previously processed material that did not conform to standards or specifications, back into the process and repeating steps that are already part of the normal manufacturing process.

Significant Change: Any change that alters an excipient physical or chemical property from the norm or that is likely to alter the excipient performance in the dosage form.

Site: A location where the excipient is manufactured. This may be within the facility but in a different operational area or at a remote facility including a contract manufacturer.

Skip-Lot Testing Program: Periodic or intermittent testing performed for a particular test parameter, which is justified by historical data demonstrating a state of statistical process control.

Specification: The quality parameters to which the excipient, component or intermediate must conform and that serve as a basis for quality evaluation.

Stable Process: A process is considered stable when the output of the process, regardless of the nature of the processing (batch or continuous), can be demonstrated, by appropriate means, to show a level of variability which consistently meets all aspects of the stated specification, (both pharmacopeia and customer specific) and is thus acceptable for its intended use.

Supplier: A manufacturer or distributor who directly provides the excipient to the user.

User: A party who utilizes an excipient in the manufacture of a drug product or another excipient.

APPENDIX 1

State of Statistical Control

Process Capability Parameters for Determining Levels of Control

A process is considered to be in a 'state of statistical control' if variations among the observed sampling results from the process can be attributed to a constant system of chance causes.

Process Capability Index (Cp) or Capability Index Adjusted for the Process Average (Cpk) or Performance Index (Pp) or Performance Index Adjusted for the Process Average (Ppk) can be used to assess whether or not the process is adequate to meet specifications. Values of these parameters exceeding 1.33 show the process is adequate to meet specifications. Values between 1.00 and 1.33 indicate the process, while adequate to meet specifications, will require close control. Values below 1.00 indicate the process is not adequate to meet specifications and that the process and/or specifications must be changed. Pp/Ppk will always be less than or equal to Cp/Cpk respectively. The essential difference between the Capability and Performance Indices is the data used. Capability indices require the calculation of σ , the population standard deviation, whereas the Performance indices require the calculation of s , the sample standard deviation. Thus for pharmaceutical excipients a "State of Statistical Control" can be said to exist if the random variation in test results for a process parameter is such that the calculated process capability or performance index is greater than 1.33.

*Printed in the United States of America by the
International Pharmaceutical Excipients Council
of the Americas*

1655 North Fort Myer Drive, Suite 700

Arlington, VA 22209

Tel: (703) 875-2127

Fax: (703) 525-5157

Email: ipecamer@aol.com

Reordering Information:

U.S. Orders: 1–4 copies: \$10 each; 5 pack: \$40

Outside U.S.: 1–4 copies: \$10 each, plus \$5 total shipping and handling charges

5 pack: \$50 (includes shipping and handling)

IPEC – America's Member employees: Call for member discounts

Tel: (703) 875-2127

Fax: (703) 525-5157

Email: ipecamer@aol.com



調査したガイドラインの概要

調査したガイドラインの概要を以下の表にまとめた。上段には各ガイドラインの [目的] 又は [制定の背景] を下段にはそれによる影響や実施の事象をまとめた。

Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients	<p>本ガイドは、医薬品添加剤の製造に関わる変更の重要度を評価するための統一的な条件の確立を意図している。ここでの評価とは、変更事項の内容について添加剤の使用者と規制当局への報告が必要かどうかを決定することを目的としている。</p> <p>適用範囲 本ガイドは医薬品製品の製造に用いられる全ての添加剤に適用される。GMP の適用される製造工程より適用されねばならない。</p>
Excipient Qualification Guide	<p>本ガイドは、添加剤製造業者及び医薬品企業添加剤ユーザーによる、添加剤成分の適格性を判定するものである。医薬品に添加剤を配合するために支援する情報確立また医薬品企業が使用に向けての要望を確立するための段階を示すことである。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医薬品に用いられる全ての添加剤に適用。 2. 各添加剤製造業者は、製品及び製造工程にどのように適用されるかを考える必要がある。 3. 本ガイドにおける「すべき」「勧告する」は「must」を意味するものではない。
Certificate of Analysis (COA) Guide	<p>本ガイドはバルク医薬品添加剤の分析証明書の準備と適切な使用に対するガイドを提供することである。添加剤の COA の構成とフォーマットの標準化及び添加剤製造者、販売業者、ユーザーのための規則と責任を明らかにすることを目標とする。共通の理解のための基礎を準備することは、医薬品の製造に使用される添加剤に関して規程された承諾事項の保証となる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医薬品に用いられる全ての添加剤に適用。 2. 各添加剤製造業者は、製品及び製造工程にどのように適用されるかを考える必要がある。 3. 本ガイドにおける「すべき」「勧告する」は「must」を意味するものではない。
Standardized Excipient Information Protocol User Guide (EIP)	<p>医薬品添加剤に関する、添加剤メーカー側とユーザー側における、情報の標準化のためのプロトコルのガイド。多くの必要な情報が双方に有意義に交換できるような標準書を制定する。</p> <p>添加剤供給者と添加剤ユーザーとの間でもっと意味のある課題を解決することが出来る。</p>
The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline 2008	<p>医薬品添加物を販売、貯蔵、もしくは小分け（いずれの組合せを含む）を行う流通業者の基準並びに品質システムを評価する為の手段とされている。この査察ガイドは IPEC Good Distribution Practice Guide (WHO Good Trade and Distribution Practice for Pharmaceutical Starting Materials をベースとしている) とリンクしており、それ故に同じ構成となっている。</p>

	<p>この査察ガイドは、医薬品添加物が製造元の製品管理システムの管理下より出荷された時点を超えて全ての流通・サプライチェーンのステップに適用される。この文書は査察に於ける調査内容並びに査察目的の基準を決定する査察者へのフレームワークを与える事を目的とする。</p>
IPEC Good Distribution Practices Guide For Pharmaceutical Excipients 2006	<p>医薬品添加物のサプライチェーンに関わる会社への助言を提供する為に書かれている。</p> <p>この査察ガイドラインは IPEC Good Distribution Practices Guide と共に使用する。本ガイドライン中の注記は査察官が最も効果的な査察が行えるように実際の経験に基づく実施例が GDP の活用を促進する為に提供されている。しかしながら、補助的な活用も可能である。このガイドが目的とする流通業者とは、輸入・販売業者、再加工業者、小分け業者、運輸・倉庫業者、搬送業者、ブローカー、貿易業者並びに製造者以外の供給者を含む。この査察ガイドは IPEC Good Distribution Practice Guide (WHO Good Trade and Distribution Practice for Pharmaceutical Starting Materials をベースとしている)とリンクしており、それ故に同じ構成となっている。</p>
	<p>この査察ガイドは、医薬品添加物が製造元の製品管理システムのコントロール下より出荷された時点を超えて全ての流通・サプライチェーン ステップに適用される。</p> <p>このサプライチェーンに関与する業者は、医薬品グレードとはその添加物が局方規格、該当する法規制（もし関連する添加物があれば）を遵守して製造、小分けされ、添加物 GMP (例えば IPEC PQG GMP [2], WHO Excipient GMP [6] 等)に基づいて取り扱われる製品をさす事を認識しなければならない。</p> <p>テクニカルグレードもしくは工業グレード品の、局方モノグラフの要求規格に基づく分析値のみの適合性による医薬品グレードへのアップグレードは受け入れられない基準である。</p>
The Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Audit Guideline 2008	<p>製薬工業において、医薬品製造者は 全ての出発原料と投与形態での最終製品の製造に使用、配合する他の組成物の品質を保証する責務がある。監査を通して医薬品添加剤の生産者、ユーザーは適切な保障に替えることを可能にする。生産者が適切な品質の製品を製造することを目的とした、GMP 監査に関するガイドライン</p> <p>添加剤製造業者や下請け業者にいつでも適用される監査である。</p>
Qualification of Excipients for use in Pharmaceuticals Phase1	<p>添加剤供給業者及び医薬品企業ユーザーのために添加剤の必要要件を提示するものである。必要要件として</p>

	<p>考えられる事項は1. 添加剤のマーケティングの決定、2. 安全性と毒性の問題、3. 添加剤ドラッグマスターファイル、4. 使用用途のための望ましい性質、5. 公定書の要求事項。</p> <p>最終目標は、添加剤として販売される物質の医薬品業界への導入を支援するための情報を確立すること及び医薬品企業が添加剤として使用する際の要望事項を確立するための手順を示すことにある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 本ガイドを使うにあたっては、各添加剤製造業者自身がこれをどのように製品やプロセスに適用できるかを考えなければならない。 ○ これに加え製薬企業は彼らの処方の中で添加剤を適正に使う方法を考えねばならない。本ガイドでは、ステップを一連の流れとして提示している
<p>Guidance for Industry Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients</p>	<p>医薬品または生物製品の構成成分としての新添加剤の使用する時の、安全性プロファイルの作成に関するガイダンスを提供する。医薬品評価研究センター (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) 及び生物製品評価研究センター (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) の審査担当者、並びに業界関係者の使用を目的としている。添加剤開発のために実施しなければならない非臨床安全性試験に対する CDER 及び CBER の現時点の考え方を製薬企業及び添加剤企業に伝えること、並びに添加剤の非臨床安全性評価に対する期待を CDER 及び CBER 内で統一することにより新添加剤の開発を促進し効率良く行うことも目的としている。</p> <p>本ガイダンスでは、規制当局がヒト医薬品に使用する新添加剤の安全性を評価するために必要とする毒性データの種類を記載した。</p>
<p>Excipient Master file guide</p>	<p>米国のドラッグマスターファイル (DMF) 制度は、連邦規則§314.420 (21 CFR §314.420) により規定されている。その制度利用に関するガイドラインは1989年9月にドラッグマスターファイルガイドライン (Guideline for Drug Master Files) としてFDAより通知された。</p> <p>本制度では、DMFに登録できるタイプを以下の4種類に規定している。</p> <ul style="list-style-type: none"> Type II : 原薬、原薬中間体、及びそれらの原料、または医薬品 (製剤) に関する情報 Type III : 包装資材に関する情報 Type IV : 添加剤、着色剤、香料、エッセンス及びこれらに使用される物質に関する情報 Type V : FDAの承認した参考情報 <p>医薬品添加物はType IVに登録することができる。</p> <p>タイプIV添加剤マスターファイル (Type IV DMF) は FDA への提出書類であり、臨床試験承認申請 (Investigational New Drug Application, IND)、新薬承認申請 (New Drug Application, NDA)、簡略承認申請 (Abbreviated New Drug Application, ANDA)、生物学的ライセンス承認申請 (Biological License Application, BLA)、動物薬承認申請 (Veterinary Drug Application, VDA)、他の DMF 或いは輸出承認申請をサポートするために</p>

	<p>使用される情報を含んでいる。</p> <p>添加剤 DMF は法律やFDA 規制を必要とされない。それは保有者の自由裁量だけで提出される。それは許可或いは拒絶されるものでもない。DMF は添加剤製造業者の文書による同意なくして第三者に提出できない秘密文書として維持される。DMF は製造と管理に関する情報及び添加剤の安全性と品質を裏付けるける技術データを含む。</p>
Excipient biological SafetyEvaluation Guideline	<p>医薬品として種々の投与経路で用いられる新添加物の安全性を確保するために、適切なデータベースを作るプロトコールをしめた。</p> <p>プロトコールの内容は</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 安全性評価ガイドライン 2. 必須データ 3. 基礎的な毒性試験 4. 特定の投与経路における追加試験
The_safety_of_pharmaceutical_excipients	<p>添加物の主要分類とその副作用について検討を行う。毒性学的評価は、</p> <p>(a)固有の毒性、又は対象者全体から求めた有害事象、</p> <p>(b)遺伝性疾患を持つ保因者で認められる、又はアレルギー、過敏症の方に一般的にかかりやすい特有の毒性に分けて行った。</p> <p>報告書の項目は</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 添加物の定義 2. 添加物の由来及び供給元 3. 添加物に求められる主なもの 4. 添加物の製造、販売及び使用 5. 医薬品-添加物の相互作用 6. 添加物の毒性 <p>について報告されている。</p> <p>添加物の安全性についての全般的な評価、考え方のレビュー。</p>

(1078)医薬品添加物バルクの医薬品適正製造規準(GMP)

背景

本章における一般的な原則の多くは、適切な医薬品適正製造規準(GMP)の実施並びに適用範囲について国際ガイドラインに由来するものである。添加物が有する品質、純度、安全性、適正使用を製品として適切に推進するために、その使用方法、施設及び製造管理方法について添加物製造者を支援することにある。

本章における原則、情報はヒト用医薬品、動物用医薬品、生物製剤での使用を念頭に全ての医薬品添加物(以下添加物)製造業者に適用することができる。顧客への配送まで一連の製品を通して必要な品質管理システム、医薬品適正製造規準(GMP)の及ぶ限りの範囲となる。国際的なガイドライン書として、全ての国々の法的要件に対応するものではなく、全ての添加物の詳細な特定の特性を補うこともない。本章の構成である品質管理システム基準は、製造のために適切なISO9002としている。添加物に特定な情報も加えている。添加物は多様であることから本章の情報の原則では、一部の製品や処理工程には適用できない可能性もある。

この章では、現在の行政機関の規制である医薬品適正製造規準(GMP)の原則と国際標準化機構(ISO)によって展開された国際品質管理システム要件を合わせたものである。医薬品産業のグローバル化の拡大及び医薬品登録要件の調和を考慮して、両者の考えに従うことが必要となる。従って、この章を通じて両者の製造に対する考え方における関連部分を用いた。

一般的なガイドライン部分は添加物製造業者に適用できる適切な製造基準の概要、添加物適正製造規準(GMP)及び品質管理システムの適用する場合のポイントを提供するものである。また、この項では、別紙1に本章で用いた用語一覧と定義、添加物の限界汚染についての対策を提言している。添加物品質管理システムの項では、添加物品質システムの実施と該当するGMPに遵守するために必要な要件の情報を提供している。製造施設の要件に関する情報は工程管理の項に記載している。特定の添加物に特有な事項を記載することはない。別紙2では、一般的な監査(Audit)の考慮すべき点を添加物製造施設の監査における重要な基準を用いて説明する。

一般的なガイドライン

医薬品規制についての国際規約では、医薬品の成分はGMP基準に従って製造、加工、包装することを求めている。その他の医薬品製品及び成分とは異なり、医薬品添加物バルクの製造に対するガイドラインは特にない。

添加物は最終製剤の薬理活性成分以外の物質で、ドラッグ・デリバリー・システムを含めて安全性が適切と評価され、1) 製造中のドラッグ・デリバリー・システムの処理、2) 安定性・バイオアベイラビリティ・特許受諾の確保、支援、向上、3) 製剤の識別、4) その他

の全般的な安全性、有効性、保存・使用時の薬物のデリバリーの向上が目的である。

添加物へのGMP適用は医薬品製剤の成分として化学物質の使用を決めた時に生じる。添加物製造業者は本章における情報に従って実施しなければならない。添加物GMPの目的は適切な品質特性の添加物の製造を確保することである。

添加物は一般的に大規模に製造されるため、自動制御管理の活用、連続ストリーム処理が用いられる可能性が高い。製造機器及び操作は製造する添加物の種類、製造量、操作の種類（ロット、バッチと連続性）により異なる。自動化機器の活用には適切な点検が実施され、校正及び保守管理が行われた時に適切となる。

製造規準の要求は工程の進化と共に増加している。ある論理処理工程段階で、通常は最終的な終了操作の前に、工程の余り時間で適切な製造規準を負担させ、維持しなければならない。これらの製造規準を導入すべき工程段階を決めるには、適正な判断、工程についての綿密な知識が必要となる。工程フローの詳細は、単位操作、使用機器、種々の物質が添加される段階、工程の重要な段階、重要なパラメータ（時間、温度、圧など）、監視時期を明確にしなければならない。

ISO9000シリーズは一般的な操作の品質管理システム基準で、製造者と顧客の両方に利益をもたらす全ての製造局面を補うことができる。ISO9000シリーズを1987年に紹介して世界中に用いられるまで数年を要した。ヨーロッパ、日本、米国では、第三者認証のための規制要件は現在では設けられていない。製造者は認証の有無に関わらず基準を適用できる。しかし、認証は品質管理システムの適合性を独立した機関で承認されたもので、顧客に保証を提供できる利点がある。ISO9000品質管理システムにGMP要件を取込むことは品質管理システムを高めるばかりでなく、会社の操作手順の推進にもなる。世界中の最終製剤管理者は、供給業者のための必須資格としてISO9002の遵守が増加している。認証を得ることは経営的意志決定であり、この一般情報事項で考察することではない。

添加物の純度

医薬品添加物バルク製造に用いられる工程と医薬品化合物バルク製造に用いられる工程は同様である。両者は化合物合成、遺伝子組換えDNA技術、発酵、酵素反応、天然物からの回収、これらの工程の複合方法による製造である。不純物、汚染物質、担体、媒体、不活性成分、希釈剤、望ましくない結晶、分子形態は原材料に含まれている可能性がある。従って、添加物の出発物質は本章で特定した製造方法に従った製造が要求されないこともある。なぜなら、出発物質（又は誘導体）は、出発物質に多く含まれる不純物を除去した後、しばしば意義ある化学的変化、物理的変更、混合が行われるためである。最終の製造目的は種々の化学的、物理的、生物学的な工程段階を経て物理化学的な変換、精製を行うことである。これらの工程の有効性は添加物の化学的、生物学的、物理的試験で確認する。一度、合成又は単離した添加物は、通常は製造中に大規模な精製を追加することになる。多くの添加物は医薬品での使用より他の用途に向けられ、食品、化粧品、工業製品として

用いられている。即ち、添加物製造で用いられる環境条件、装置、操作技術は医薬品企業よりむしろ化学企業に近いことが多い。多くの化学行程は副反応から毒性のある不純物を産生する可能性がある。従って、注意深い工程管理が不可欠となる。また、製造環境は有害な物質を含む可能性がある。しかし、添加物を製造している化学行程は、汚染物質に対する防御ができる閉鎖系システムで行うか、反応容器が施設にない時でも、その他の工程で管理する環境で行うかである。

製造業者が不純物を同定し、適切な限度設定をすることが重要である。これらの限度は適切な毒性データ、又は音響適正製造規準の検討と同様にナショナル・コンペディアの要件に記載されている限度に基づかなければならない。製造工程は適切に管理すれば、不純物は設定した規格を超えることはない。

最終製剤の添加物

最終剤型の設定者は物理化学的性状が均一な医薬品添加物バルクを供給する添加物製造業者に依存することが大きい。重要な臨床biobatch製品と市販のスケールアップロット、又はバッチとの間の生物学的同等性の比較は品目が承認される過程で特に重要である。適切な医薬品製剤の適格性を保証するために、市販ロット/バッチを製造に用いる添加物はbiobatchで用いられるものと差はないはずである。有意な差が生じたとき、最終剤型の製造業者が行う追加試験は最終剤型の生物学的同等性を設定するために求められる可能性がある。医薬品製剤の承認後、その後の市販ロット、バッチの生物学的同等性には長期間有害な問題がないように保証することも同様に重要である。

一般に、添加物は購入して用いられる。その結果として、添加物に含まれる不純物は最終製剤にも含まれる。製剤の製造業者は規格を通して添加物の品質管理に限界があるものの、添加物製造業者は添加物の物理性状、品質、不純物含量の管理を大きく進められる。

添加物は種々の剤型で異なって用いられ、粒径のような物理性状は重要となる。必要とされる特定の物理性状を同定することは一義的に最終剤型の製造業者の責務ではあるものの、規格と添加物の整合性を保証する工程を適切に管理することは添加物製造業者の責務である。添加物の最終用途は添加物製造業者の施設の点検中に特定、考察しなければならない。

特に重要なものとして、添加物が薬物剤型の直接の成分であるかどうか、添加物は殺菌剤型の調製で用いられるかどうか、添加物はパイロゲンフリーとして表示するかどうかである。添加物製造業者が規格の表示、適用用途、契約上の合意、ドラッグマスターファイル(DMF)を作成する場合、添加物製造業者は添加物がパイロゲンフリーであることを保証する責任がある。

添加物品質管理システム

以下のことは添加物製造業者における品質管理システムの基本とすることができる。製

造業者が活用する手順及び添加物の管理は記載しなければならない。これらの手順への適合性は文書化しなければならない。品質管理マニュアルは基本的に文書化され、品質方針及び品質への供給業者の責務が記載される。手順に関するシステムは承認、改訂、配布の手順と関連する適切な様式の管理でなければならない。これらの管理は適切なバージョンの手順が操作業務に活用されることを保証しなければならない。

管理者と従業員の責務

品質管理方針—管理者は操作業務単位内で導入する品質管理方針への責務を実証しなければならない。管理者は会社の品質管理方針の整備に参加し、少なくとも年次毎の開発、維持、その方針の検閲、品質管理システムに必要な人員を供給しなければならない。管理者はこの方針に責任を持たなければならない。品質管理システムの導入、調整に責任のある適切な社員を任命しなければならない。

組織：全ての成分、中間体、包装材料、最終添加物を承認、又は却下する責務及び権限をもつ製造と独立した品質管理部門を設けなければならない。品質管理部門は過誤が起こらないように製造記録を検閲する権限を持ち、過誤が起こった場合には、徹底的に調査をする権限を持たなければならない。品質管理部門は製造、処理工程、包装、他の会社との契約下の保管添加物についての承認や却下の責務を持たなければならない。定期的な査察や文書教育について適切な管理が定着している場合には、品質管理部門はこれらの責務を委託することができる。試験を行うための適切な実験施設及び原材料、包装材料、中間体、最終添加物についての承認、却下は品質管理部門で行わなければならない。

独立した部門で一般的には品質保証部門の責務として発行手順に参画し、処理工程、規格、手順、試験方法の変更の許可権限、逸脱と遵守の査察を行う。

業務毎の組織図は会社の管理体制と同様に部署間の関連を示すことができなければならない。最小限のこととして、全ての品質保証部門、品質管理部門、製品維持管理部門、技術的部門は明確な職務文書がなければならない。

従業員：

従業員の責務：添加物の製造、処理工程、包装、保存に関わる従業員は、その業務に適切で清潔な服装を身につけなければならない。頭部、顔面、手指、腕カバーのような防御服が添加物の汚染を防ぐために必要であれば着用しなければならない。管理職により任命された従業員のみ入室可能な制限区域として設計された建物や施設の領域に入ることができる。

従業員は良好な衛生環境と健康状態を維持しなければならない。添加物の安全性、品質に有害な影響を与える明らかな病気、又は開放性損傷を示す従業員（医学的検査又は管理職の観察）は、資格のある医学的担当者によって添加物の安全性と品質に危惧されない状態と判断されるまで、如何なる時も成分、添加物容器及び密栓、中間体、最終添加物に直

接接触してはならない。全ての従業員は添加物に有害な影響を与える可能性のある全ての健康状態を管理職に報告しなければならない。

その他の要件：この指導書の情報に従って各添加物の製造、処理工程、包装、保存を実施、管理する有資格者の人数を適切に設けなければならない。管理者は製品を取扱う全ての従業員に添加物の汚染を防ぐため事前の注意の必要性が理解されるように公衆衛生の個人的教育、適切で継続的な医薬品適正製造規準を制定しなければならない。

コンサルタント：添加物の製造、処理工程、包装、保存について助言するコンサルタントは目的とする助言に十分な教育、訓練、経験、このいずれかを持たなければならない。記録にはコンサルタントの名前、住所、資格及び提供できるサービスの種類をリストして維持管理する。

技術援助：添加物製造業者は必要とする技術援助を提供するための手順を制定、維持管理しなければならない。

製造業者と顧客の責務

窓口審査：製造業者と顧客は添加物の規格について相互に合意しなければならない。製造業者は相互に合意した添加物の規格に常に合格する処理工程の機能と施設を持たなければならない。最終製品における添加物の物理化学的性状、官能性に影響を及ぼす供給業者の監査済み工程に重要な変更を及ぼす業務委託では、顧客と供給者に直ちに連絡、又は相互に仮承認の合意を受けなければならない。

文書及びデータ管理：添加物製造業者は品質管理体制の要件に対応した文書及びデータの管理体制を持たなければならない。これらの文書を発行した時、それらを設置した場所を記録しなければならない。最新の文書を識別するために各文書には各ページに改訂番号、発行日、独特の識別を入れなければならない。また、発行部署を識別しなければならない。差し支えなければ、全ての変更は変更と理由を文書化しなければならない。文書とその後の文書の変更は審査され、文書に特定した適切な部署に発行される前に文書が特定の有資格者により承認されていないなければならない。

購買：購買担当者は原材料、成分の供給業者と添加物製造業者のサービスが一貫して要件に合致する能力のあることを検証しなければならない。必要と考えられる場合には、供給業者の工場の定期的な監査を含めることもある。購買契約には以下のようなものを含めて、注文した製品については明確に記載したデータがなければならない。

- ・添加物の名称、種類 (type)、分類 (class)、様式 (style)、等級 (grade)、項目コード番号、その他原材料規格について追跡できる正確な識別
- ・製品の認可、安全性確認 (qualification)、手順、処理工程機器、人員への要件を含めた図面、処理工程要件、査察指導書、その他適切な専門的資料

また、これらの要件は請負業者の管理や選択にも適用する。請負業者には委託製造及び